

Phenothiazine系薬物の臓器酸素消費に及ぼす影響

著者	溝口 和典
号	5
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17638

氏 名 みぞ ぐち かず のり
溝 口 和 典

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 36 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 才 5 条 才 2 項

最 終 学 歴 昭 和 29 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 Phenothiazine系薬物の臓器酸素消費に及ぼす影響

論文審査委員 東北大学教授 寺 坂 源 雄

東北大学教授 山 形 徹 一

東北大学教授 菊 地 吾 郎

論 文 内 容 要 旨

Phenothiazine系薬物の一般薬理作用については既にCourvoisier et al. 以来多くの研究発表があり、その中枢作用としては抗嘔吐・体温下降・抗痙攣・代謝抑制・鎮静などの極めて多角的・特異的な作用を有するが、一方自律神経系に対しても作用を有しその遮断作用、抗Adrenaline作用、抗Acetylcholine作用などを示す事が知られている。

本薬物の臓器酸素消費に及ぼす影響についても多数報告されており、1953年Peruzzo et Forniは白鼠を用いて実験し、又Courvoisier等もモルモットを用いて実験しているが、著者は、Phenothiazine系薬物からChlorpromazineとDiethylaminoacetylphenothiazineとを選び、モルモット並びに家兎について中枢神経系・腹部内及び内分泌系の諸臓器の酸素消費に及ぼす之等両薬物の影響を比較観察した。

実験動物としては体重400g前後の雌雄モルモットを使用した。(甲状腺及び卵巣のみは体重2000g前後の雌雄家兎を使用した)。

酸素消費はWarburg 検圧計を使用し、その第一法によつて測定した。組織浮遊液は、Krebs-Ringer phosphate ($\text{pH}=7.4$)を用い、基質として $\frac{1}{10}$ M Glucose, 炭酸ガス吸収剤として20% KOHを用い、瓦斯腔には酸素を使用した。実験は生体内注射と試験管内添加の場合を試みた。

その結果中枢神経系各部では生体内注射によるとChlorpromazine (以下CPと略記する) 5mg/kg及び10mg/kgでは大脳皮質でのみ酸素消費の抑制を認め、間脳・小脳・延髄及び脊髄ではかえつて少々酸素消費の亢進を認め、又中脳では殆んど有意の差は認められなかつた。次にDiethylaminoacetylphenothiazine (以下DAPと略記する) 5mg/kgではすべてに於て有意の差は認められなかつたが、10mg/kgでは大脳皮質でのみ僅かに酸素消費は抑制の傾向を認めたが、間脳・小脳ではかえつて亢進を認め、中脳・延髄、及び脊髄では殆んど有意の差は認められなかつた。大脳皮質における酸素消費の抑制率はCP 10mg/kgでは凡そ15%, DAP 10mg/kgでは凡そ7%と、CPの方がより高い抑制率を示した。又試験管内添加によると、CP 2rでは大脳皮質でのみ酸素消費の抑制を認め、小脳ではかえつて少々酸素消費の亢進を認め、他の臓器では、殆んど有意の差は認められなかつた。又25rでも同様に大脳皮質でのみ酸素消費の抑制を認め、間脳ではかえつて亢進を認め、他の臓器では殆んど有意の差は認められなかつた。次にDAP 2rではすべてにおいて有意の差は認められなかつたが、25rでは間脳でのみ少々酸素消費の抑制を認め、小脳、及び延髄ではかえつて亢進を認め、大脳皮質・中脳、及び脊髄では殆んど有意の差は認められなかつた。

腹部内臓器では生体内注射によると、CP 5mg/kg, 及び10mg/kgでは腎臓でのみ少々著明な酸素消費の抑制を認め、肝臓ではかえつて僅かに亢進の傾向を認めたが、他の心筋・肺臓・脾臓では有意の差は認められなかつた。次にDAP 5mg/kg 及び10mg/kgでは全臓器において有意の差は認められなかつた。又試験管内添加によると、CP 2rでは脾臓においてのみ、僅かに酸素消費は亢進の傾向を認めたが、他の臓器では有意の差は認められなかつた。又25rでは心筋で僅かに酸素消費は亢進の傾向を認めたかと思われる程度に過ぎず、他の臓器では有意の差は認められなかつた。次にDAP 2r 及び25rでは肝臓でのみ少々酸素消費の抑制を認めたが、他の臓器では

有意の差は認められなかつた。

内分泌臓器では生体内注射によると、CP 5 mg/kg 及び 10 mg/kg では、脳下垂体及び副腎皮質でのみ酸素消費の抑制を認め、殊に副腎皮質においては著しかつた。卵巢ではかえつて稍々亢進を認めたが、他の臓器では有意の差は認められなかつた。次に DAP 5 mg/kg 及び 10 mg/kg では、脳下垂体及び副腎皮質でのみ稍々酸素消費の抑制を認め、卵巢では僅かに亢進の傾向を認めたが、他の臓器では殆んど有意の差は認められなかつた。又試験管内添加によると、CP 2 r 及び 25 r では副腎皮質及び卵巢でのみ、酸素消費の抑制を認め、睪丸ではかえつて亢進を認めたが、他の臓器では有意の差は認められなかつた。次に DAP 2 r 及び 25 r では脳下垂体及び睪丸でのみ僅かに酸素消費の亢進の傾向を認めたのみで他の臓器では有意の差は認められなかつた。然るに Thyroxine 投与により之等内分泌臓器において酸素消費は亢進し、中でも甲状腺及び卵巢は著しかつた。是の如く異常に酸素消費の亢進している状態に、CP 及び DAP を注射すると正常臓器に投与した時には見られなかつた様な著明な酸素消費量の減少が認められた。即ち、生体内注射によると CP 5 mg/kg 及び 10 mg/kg では、脳下垂体では凡そ $17\% \sim 20\%$ 、甲状腺では凡そ $8\% \sim 28\%$ 、副腎皮質では凡そ $47\% \sim 68\%$ 、卵巢では凡そ $18\% \sim 31\%$ 、睪丸では凡そ $10\% \sim 25\%$ 、と夫々酸素消費の抑制を認めた。次に DAP 5 mg/kg 及び 10 mg/kg では、脳下垂体では凡そ $7\% \sim 18\%$ 、副腎皮質では凡そ $13\% \sim 23\%$ 、卵巢では凡そ $5\% \sim 14\%$ 、と夫々酸素消費量の抑制を認めたが、甲状腺及び睪丸では有意の差は認められなかつた。又試験管内添加によると、CP 2 r 及び 25 r では副腎皮質でのみ僅かに酸素消費は抑制の傾向を示したのみで、他の臓器では有意の差は認められなかつた。次に DAP 2 r 及び 25 r では、有意の差は認められなかつた。

以上の結果、Phenothiazine 系薬物による呼吸阻害は臓器の種類によつてかなりの巾を示し、又著者の行つた実験の濃度では、逆に酸素消費の亢進を来すと思われるものもあつた。試験管内添加の場合に脳において、CP 10^{-8} M で約 $70 \sim 80\%$ 程度の呼吸阻害を示し、 $10^{-4} \sim 10^{-5} \text{ M}$ で却つて呼吸の上昇をみる事は黒川等及び Jones の報告した所である。又塚本等も試験管内で酸素消費阻害を起す前の、より低濃度では却つて酸素消費の促進を起す事も認められると述べている。更に注目すべき事は、呼吸係数の測定値は個体によりかなりの差を示しており、又対照群にもかなりの巾のある事及び生体内と試験管内との結果は必ずしも一致しなかつた事である。

結

論

1. CP は生体内注射により大脳皮質の酸素消費のみを抑制し、他部位（間脳・小脳・延髄及び脊髄）ではむしろ軽度の亢進を来す。DAP も略類似の作用を示すが CP に比し遙かに微弱である。試験管内実験でも CP は明らかに大脳皮質の酸素消費を抑制するが、他の部位では著しい作用を示さない。DAP は何れの部位に対しても著しい作用を示さない。但し増量（ 25 r ）により間脳の酸素消費を僅かに抑制する。

2. CP は生体内注射により腹部内臓器の中、腎臓の酸素消費を抑制するが、他の臓器の酸素消費に影響なく、DAP はすべての臓器に対し影響を示さない。試験管内実験ではすべての臓器に於いて CP、DAP 共に著しい影響を示さない。

3. CP 及び DAP は生体内注射により内分泌臓器の中、脳下垂体及び副腎皮質の酸素消費を抑制するが他の臓器では著しい影響を示さない。試験管内実験では CP は副腎皮質及び卵巢の酸素消費を抑制し、DAP は脳下垂体及び睪丸でむしろ軽度の亢進を示す。

4. 内分泌臓器に於いて Thyroxine の投与による酸素消費の異常亢進状態にあつては CP 及び DAP は共に生体内注射により酸素消費の抑制を示す。

審 査 結 果 要 旨

Chlorpromazine の臓器酸素消費に及ぼす影響については多数報告されており、1953 年 Peruzzo et Forni は白鼠を用いて実験し、又 Courvoisier 等もモルモットを用いて実験しているが、著者の研究は Phenothiazine 系薬物から Chlorpromazine と Diethylaminoacetylphenothiazine とを選び、モルモット並びに家兎について中枢神経系、腹部内臓器及び内分泌系の諸臓器の酸素消費に及ぼす之等両薬物の影響を比較観察したものである。使用薬物は吉富製薬株式会社の Contomin（以下 CP と略記する）及び塩野義製薬株式会社の Diethylaminoacetylphenothiazine（以下 DAP と略記する）である。得られた結果を要約すると：

1. CP は生体内注射により大脳皮質の酸素消費のみを抑制し、他部位（間脳・小脳・延髄及び脊髄）ではむしろ軽度の亢進を来す。

DAP も略類似の作用を示すが CP に比し遙かに微弱である。試験管内実験でも CP は明らかに大脳皮質の酸素消費を抑制するが他の部位では著しい作用を示さない。DAP は何れの部位に対しても著しい作用を示さない。但し増量（25 r）により間脳の酸素消費を僅かに抑制する。

2. CP は生体内注射により腹部内臓器の中、腎臓の酸素消費を抑制するが、他の臓器の酸素消費には影響なく、DAP はすべての臓器に対し影響を示さない。試験管内実験ではすべての臓器に於て CP、DAP 共に著しい影響を示さない。

3. CP 及び DAP は生体内注射により内分泌臓器の中、脳下垂体及び副腎皮質の酸素消費を抑制するが、他の臓器では著しい影響を示さない。試験管内実験では CP は副腎皮質及び卵巣の酸素消費を抑制し、DAP は脳下垂体及び睪丸ではむしろ軽度の亢進を示す。

4. 内分泌臓器に於て Thyroxine の投与による酸素消費の異常亢進状態にあつては、CP 及び DAP は共に生体内注射により酸素消費の抑制を示す。

以上著者の研究は Phenothiazine 系薬物の薬理作用の解明に寄与する処少くないものと認められる。